# 达格列净对 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者 miR-423-5p 的调控及心功能的影响

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0840

陈瑞敏[1]，刘放[2]，谈红[1*]，韩淑芳[1]，陈英剑[1]，苏丛丛[2]

基金：本研究受山东省医药卫生科技发展计划项目基金资助（基金项目名称：高糖状态下循环系统外泌体来源微小RNA hsa-let-7b-5p 对血管内皮细胞 FAS 基因功能调节的研究；编号：202103011061）。

1.250031 山东省济南市，解放军第九六〇医院心血管内科
2.250031 山东省济南市，锦州医科大学研究生培养基地（解放军第九六〇医院）
*通讯作者：谈红,心血管博士,主任医师；E-mail:tanhong3769@163.com

**[摘要]** **背景** 当今糖尿病合并心力衰竭的患者数量庞大，达格列净作为新型降糖药物，目前已被指南推荐用于心力衰竭的治疗，但其改善心功能的作用机制还未完全明确。**目的** 研究达格列净对 2 型糖尿病(T2DM)合并慢性心力衰竭患者血浆 miR-423-5p 表达的影响及其与心功能之间的相关性。**方法** 选取自 2021 年 4 月 1 日-2021 年 11 月 30 日就诊于解放军第九六〇医院的 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者 50 例作为研究对象，将研究对象随机分为 2 组：对照组（常规药物治疗）和达格列净组（常规药物＋达格列净治疗），每组各 25 例。另选取同一时期体检中心健康查体心功能正常者 25 例(健康人群组)。药物治疗 4 周后，观察脑利钠肽前体（NT-proBNP）的改变及血浆 miR-423-5p 的表达水平及左室射血分数（LVEF）、每搏输出量（SV）、左心室短轴缩短率（LVFS）及左室舒张末内径（LVEDD）的变化；药物治疗 6 月后，再次检测心功能指标。**结果** 基线水平对照组、达格列净组 NT-proBNP、LVEDD 及血浆 miR-423-5p 的表达水平均显著高于健康人群组($P<0.05$)，LVEF、SV、LVFS 水平显著低于健康人群组($P<0.05$)。药物治疗 4 周后，对照组与达格列净组 NT-proBNP 及血浆 miR-423-5p 的表达水平均显著下降（$P<0.05$），同时，与对照组相比，达格列净组 NT-proBNP 及血浆 miR-423-5p 的表达水平下降更为显著（$P<0.05$）；治疗 4 周后，达格列净组及对照组 LVEF、SV、LVFS 较治疗前有所增高，LVEDD 较治疗前有所下降（$P<0.05$），但达格列净组与对照组之间相比无显著统计学差异（$P>0.05$）。药物治疗 6 月后，对照组与达格列净组 LVEDD 水平较治疗前显著下降，LVEF、SV、LVFS 水平较治疗开始前显著增高（$P<0.05$），同时，与对照组相比，达格列净组 LVEDD、LVEF、SV 及 LVFS 变化更为显著（$P<0.05$）。**结论** 达格列净可改善 2 型糖尿病并发慢性心衰患者的心功能,降低 NT-proBNP 及 LVEDD 水平，提高 LVEF、SV、LVFS 水平，其作用机制可能与调控血浆 miR-423-5p 表达水平有关。
[关键词]达格列净；慢性心力衰竭；糖尿病；心功能；miRNA-423-5p



## Effects of dapagliflozin on the expression of miR-423-5p and cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure

CHEN Ruimin[1],LIU Fang[2]，TAN Hong[1*],HAN Shufang[1],CHEN Yingjian[1],SU Congcong[2]
1. Department of cardiology, the 960th Hospital of PLA,Jinan 250031,China
2. The postgraduate training base of Jinzhou Medical University（the 960th Hospital of PLA）,Jinan 250031,China
*Corresponding author:TAN Hong,cardiovascular doctor，chief physician;E-mail:tanhong3769@163.com

**Abstract** **Background** Nowadays, there are a large number of patients with diabetes complicated with heart failure. Dapagliflozin, as a new hypoglycemic drug, has been recommended by the guidelines for the treatment of heart failure, however, its mechanism of improving heart function has not been fully defined.**Objective** To study the effects of dapagliflozin on the expression of plasma miR-423-5p and cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and chronic heart failure. **Methods** A total of 50 patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure who were treated in the 960th Hospital of PLA in April 1,2021-November 30,2021 were selected as the subjects.The research targets were stochasticly divided into 2 groups:control group(n=25,treated with routine medicine) and

dapagliflozin group(n=25,treated with routine medicine and dapagliflozin). Another 25 people with normal cardiac function were selected from the physical examination center in the same period(healthy group).After 4 weeks of drug treatment,pre- and post- treatment levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide（NT-proBNP）、miR-423-5p、LVEF、SV、LVFS、LVEDD of all subjects were measured.After 6 months of drug treatment, the above indexes were detected again. **Results** The baseline levels of NT-proBNP、LVEDD and miR-423-5p of the control and dapagliflozin groups were significantly higher than those of the healthy group（$P<0.05$）, while the baseline levels of LVEF、SV and LVFS of the control and dapagliflozin groups were remarkably lower than that of the healthy group（$P<0.05$）.After 4 weeks of treatment, the levels of NT-proBNP and miR-423-5p of the control and dapagliflozin groups were remarkably decreased（$P<0.05$）. Compared with control group, the dapagliflozin group had more significant different levels of NT-proBNP and miR-423-5p（$P<0.05$). After 4 weeks of treatment,the levels of LVEF、SV and LVFS of dapagliflozin group and control group were increased and the levels of LVEDD was decreased compared with that before treatment（$P<0.05$);but the difference between the dapagliflozin and the control group was no significant（$P>0.05$）.After 6 months of treatment, the levels of LVEDD of the control and dapagliflozin groups were remarkably decreased and the levels of LVEF、SV and LVFS remarkably increased compared with that before treatment（$P<0.05$). Compared with control group, the dapagliflozin group had more significant different levels of LVEDD、LVEF、SV and LVFS（$P<0.05$）.**Conclusion** Dapagliflozin can improve cardiac function in patients with T2DM and chronic heart failure,reduce the level of NT-proBNP and LVEDD, and increase the level of LVEF、SV and LVFS,and its mechanism of action may be related to the expression of plasma miR-423-5p.

**Key words** Dapagliflozin;Chronic heart failure;Diabetes mellitus;Cardiac function;miRNA-423-5p



心力衰竭[错误!未找到引用源。]（heart failure，HF）是各种心血管疾病导致心室收缩及舒张功能障碍的一组临床综合征。HF 患者中糖尿病患病率为 10%-47%，住院 HF 患者糖尿病患病率达 40%以上；糖尿病是 HF 的独立危险因素，糖尿病患者中 HF 患病率约为 9%-22%，比普通人群高 4 倍，60 岁及以上糖尿病患者 HF 患病率更高[2,3]。合并心衰的 2 型糖尿病患者发生心肾临床结局的风险增加[4,5],在一项西班牙的回顾性研究中发现 2 型糖尿病合并心衰患者的住院期间死亡风险和心肾临床结局风险均显著增加[6]。目前临床上虽已有以“ACEI/ARB/ANRI、醛固酮受体拮抗剂、β 受体阻滞剂”为主的“金三角”药物治疗，但心力衰竭患者的再住院率、死亡率仍然很高。2019 年 DAPA-HF 研究结果重磅发布，国内外心衰指南相继更新，达格列净被正式列入心衰标准治疗，推动心衰治疗由“金三角”转向“新四联”，为心衰的药物治疗增加了新的选择。

达格列净（dapagliflozin）作为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂（sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor,SGLT2i）的代表药物，已经被越来越多的相关研究证实其具有独立于降糖作用之外的心血管保护作用。2021 年 ESC 急慢性心衰诊断与治疗指南[错误!未找到引用源。]已明确推荐将 SGLT2i（达格列净、恩格列净）用于心力衰竭的治疗。Curtain JP 等[错误!未找到引用源。]研究表明在 EF 降低型心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF）患者的常规治疗基础上加用达格列净可降低患者发生严重室性心律失常、心脏骤停和猝死的风险。Lin YW 等[错误!未找到引用源。]研究表明达格列净能够抑制心肌纤维化和内质网应激，改善血流动力学。王慧等[错误!未找到引用源。]进行的关于 SGLT2i 治疗心力衰竭疗效及安全性的 Meta 分析表明 SGLT2 抑制剂尤其是达格列净可提高 HFrEF 患者的生存率，且安全性较好。上述证据均表明达格列净具有较好的心血管保护作用，但其改善 HF 预后的作用机制尚未完全阐明。已有研究表明，miRNAs 可以调控相关基因表达，在心肌细胞损伤、凋亡、心肌纤维化等方面发挥着重要作用[错误!未找到引用源。错误!未找到引用源。]。我们既往研究表明慢性心衰（chronic heart failure,CHF）患者血浆 miR-423-5p 表达水平升高,并且随着心功能好转,其表达水平降低[错误!未找到引用源。错误!未找到引用源。]。但达格列净是否通过调控 miR-423-5p 表达而发挥改善心功能的作用尚未见相关报道。故本研究纳入 2 型糖尿病合并慢性心衰患者，观察其改善心功能作用及其与 miR-423-5p 水平的相关性，进一步探索达格列净改善 HF 预后的作用机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

经医院伦理委员会批准及患者知情同意，纳入 2021 年 4 月 1 日-2021 年 11 月 30 日就诊于解放军第九六〇医院的 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者 50 例（对照组 25 例，达格列净组 25 例），另选同一时期健康体检心功能正常者 25 例作为健康人群组。入选标准：①年龄 18-80 岁；②CHF 诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南（2018 年）》标准；HF 病程≥ 3 个月；纽约心脏病协会(New York Heart Association，NYHA)心功能分级 II-IV 级；且左

室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）＜40%；③T2DM诊断符合《中国2型糖尿病防治指南（2020年）》[14]标准，即典型的糖尿病症状，血糖（随机）≥ 11.1mmol/L或血糖（空腹）≥7.0mmol/L或口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test，OGTT)2h血糖≥11.1mmol/L或糖化血红蛋白（HbA1c）≥6.5%；T2DM病程≥3个月；④入组前未服用过SGLT2抑制剂；⑤签署知情同意书。本研究排除标准：①急性失代偿心衰；②1型糖尿病；③严重心律失常、急性心肌梗死、瓣膜病、严重肺心病、肥厚型心肌病；④低血压、反复低血糖发作；⑤严重肝、肾功能不全者；⑥严重感染性疾病、血压透析、恶性疾病患者；⑦妊娠期及哺乳期妇女。

1.2 试剂及仪器

达格列净片（安达唐，阿斯利康AstraZeneca，10mg/片）；miRNA提取分离试剂盒、miRNA逆转录及荧光定量PCR试剂盒购于北京天根生化科技有限公司，PCR特异上游引物由GeneCopoeia公司(USA)合成。微量分光光度计（NanoDrop 2000型）购自美国Therom Scientific公司，Light Cycle 480II PCR扩增仪购自瑞士Roche公司。

1.3 血浆样本的收集、分离及储存

分别于患者入院后第2天清晨和健康体检者体检时采集空腹肘静脉血4ml，置于EDTA抗凝管中，于4℃条件下3000rpm离心10分钟，收集上清液。将上清液等量分装后保存于-80℃冰箱中备用。对于入组研究的2型糖尿病合并慢性心力衰竭患者于治疗4周后再次采集空腹肘静脉血4ml，如前方法处理。

1.4 血浆总RNA的提取

将冻存的血浆样本在室温下解冻，4℃条件下15000rpm离心5分钟，转移200ul上清液至新的RNase-Free EP管中。按照试剂盒说明书进行总RNA的提取，以RNase-Free水作为空白对照进行调零，1.9＜OD260/OD280＜2.1说明RNA纯度良好。选取质量好的标本进行逆转录。

1.5 逆转录及荧光定量PCR检测血浆miR-423-5p的表达水平

血浆miR-423-5p的表达水平检测采用逆转录及荧光定量PCR法。按照试剂盒说明书进行3’末端加多聚A尾Poly (A)及逆转录，PCR特异上游引物由GeneCopoeia公司(USA)合成。反应条件为42℃ 60min（miRNA加A尾反应和逆转录反应），95℃ 3min（酶失活反应）。然后将得到的反转录反应液作为模板，以U6作为内参，进行定量PCR反应，反应条件为95℃ 15min，1个循环（起始模板变性）；94℃ 20s，64℃ 30s，72℃ 34s，5个循环；94℃ 20s（PCR循环中模板变性），60℃ 34s（退火、延伸），40个循环。miR-423-5p的相对表达水平采用$2^{-\triangle\triangle ct}$方法计算。

1.6 统计学分析

采用SPSS25.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，正态性检验采用Shapiro-Wilkf法，方差齐性检验采用Levene法。计量资料若满足正态性及方差齐性，采用独立样本t检验、单因素方差分析进行组间比较，采用配对t检验比较组内治疗前后的指标变化。非正态分布计量资料以M（P25， P75）表示，采用秩和检验比较组间指标变化，采用配对秩和组间比较组内治疗前后的指标变化。计数资料以例数及百分比表示，采用卡方检验、Fisher’s确切概率法进行组间比较。二元正态分布资料的关联性分析采用Pearson相关，二元非正态分布资料的关联性分析采用Spearman相关。以$P$<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组一般临床资料比较

各组间个人史和既往疾病史、血压水平、体质指数、血脂、肌酐、NYHA心功能分级、合并应用利尿剂、β受体阻滞剂、RAAS抑制剂、硝酸酯类药物、ARNI、抗血小板药物、曲美他嗪等比较，均无明显统计学差异（$P$>0.05）。见表1。

表1 各组间一般资料的比较

Table 1 General data

| 项目 | 年龄（岁） | 性别（男/女） | 吸烟（n，%） | 高血压（n，%） | 收缩压（mmHg） | 舒张压（mmHg） | BMI （Kg・m$^{-2}$） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 健康人群组 | 63.20±6.01 | 13/12 | 12（48%） | 11（44%） | 139.24±14.86 | 84.08±6.51 | 24.66±3.01 |
| 达格列净组 | 64.24±7.17 | 12/13 | 14（56%） | 14（56%） | 144.68±16.86 | 84.88±6.69 | 24.96±3.11 |
| 对照组 | 63.88±7.36 | 14/11 | 14（56%） | 13（52%） | 144.32±17.20 | 84.60±6.08 | 24.75±2.70 |
| F/x2 | 0.148 | 0.321 | 0.429 | 0.747 | 0.867 | 0.100 | 0.082 |
| $P$值 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

| 项目 | TC（mmol・L$^{-1}$） | LDL-C（mmol・L$^{-1}$） | HDL-C（mmol・L$^{-1}$） | TG（mmol・L$^{-1}$） | Cr（umol・L$^{-1}$） |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康人群组 | 4.44±0.69 | 2.85±0.91 | 1.15±0.31 | 1.23±0.33 | 72.92±10.28 |
| 达格列净组 | 4.44±0.75 | 2.88±0.82 | 1.14±0.34 | 1.24±0.39 | 74.12±11.98 |
| 对照组 | 4.43±0.65 | 2.84±0.89 | 1.14±0.32 | 1.23±0.36 | 73.40±11.42 |
| F/x2 | 0.001 | 0.014 | 0.004 | 0.197 | 0.072 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *P*值 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

| 项目 | NYHA 心功能分级（n，%） | | | 口服利尿剂（n，%） | | | β 受体阻滞剂 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ⅱ级 | Ⅲ级 | Ⅳ级 | 呋塞米 | 螺内酯 | 呋塞米+螺内酯 | （n，%） |
| 达格列净组 | 9（36%） | 9（36%） | 7（28%） | 3（12%） | 7（28%） | 8（32%） | 14（56%） |
| 对照组 | 11（44%） | 8（32%） | 6（24%） | 4（16%） | 6（24%） | 9（36%） | 13（52%） |
| F/x2 | 0.336 | | | 0.356 | | | 0.081 |
| *P*值 | >0.05 | | | >0.05 | | | >0.05 |

| 项目 | RAAS 抑制剂（n，%） | 硝酸酯类药物（n，%） | ARNI（n，%） | 抗血小板药物（n，%） | 曲美他嗪（n，%） |
|---|---|---|---|---|---|
| 达格列净组 | 8(32%) | 9(36%) | 6(24%) | 17(68%) | 12(48%) |
| 对照组 | 10(40%) | 8(32%) | 5(20%) | 15(60%) | 14(56%) |
| F/x2 | 0.347 | 0.089 | 0.117 | 0.347 | 0.321 |
| *P*值 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

注：BMI：体质指数；TC：总胆固醇；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；TG：甘油三酯；Cr：肌酐；ARNI：Ang 受体的脑啡肽酶抑制剂。



## 2.2 各组治疗前血糖、心功能指标、miR-423-5p 水平的比较

达格列净组、对照组 FBG、HbA1c、NT-proBNP、LVEDD、miR-423-5p 表达水平均显著高于健康人群组，LVEF、SV、LVFS 水平显著低于健康人群组（*P*<0.05）；达格列净组与对照组间比较，FBG、HbA1c、LVEF、LVEDD、SV、LVFS、NT-proBNP、miR-423-5p 表达差异无统计学意义（*P*>0.05）。见表 2。

表 2 各组治疗前血糖、心功能指标、miR-423-5p 水平的比较

Table 2 Expression levels of FBG、HbA1c、index of cardiac function and miR-423-5p before treatment

| 项目 | FBG（$mmol\cdot L^{-1}$） | HbA1c（%） | LVEF（%） | LVEDD（mm） |
|---|---|---|---|---|
| 健康人群组 | 6.17±1.36 | 5.48±0.65 | 56.72±3.90 | 44.44±3.51 |
| 达格列净组 | 9.27±1.17* | 8.01±0.98* | 32.28±4.32* | 59.96±5.47* |
| 对照组 | 9.47±1.06* | 7.96±1.22* | 33.44±3.65* | 58.76±4.94* |
| F 值/H 值 | 59.17 | 54.46 | 302.22 | 83.90 |
| *P*值 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

| 项目 | SV（ml） | LVFS（%） | NT-proBNP（$mmol\cdot L^{-1}$） | miR-423-5p |
|---|---|---|---|---|
| 健康人群组 | 69.48±3.74 | 31.48±0.82 | 62.50(53.40,88.75) | 0.34±0.17 |
| 达格列净组 | 52.72±3.16* | 18.31±1.70* | 5430.00(3429.50,7336.00)* | 0.83±0.22* |
| 对照组 | 53.60±3.43* | 19.00±1.44* | 5562.00(4077.00,6403.50)* | 0.81±0.27* |
| F 值/H 值 | 186.82 | 728.33 | 49.35 | 38.32 |
| *P*值 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

注：FBG：空腹血糖；HbA1c：糖化血红蛋白；LVEF：左室射血分数；LVEDD：左室舒张末期内径；SV:每搏输出量；LVFS:左心室短轴缩短率；NT-proBNP：氨基末端尿钠肽前体；*与健康人群组相比 *P*<0.05.

## 2.3 各组治疗 4 周后心功能指标、miR-423-5p 水平的比较

治疗 4 周后，对照组与达格列净组 NT-proBNP 及血浆 miR-423-5p 的表达水平与治疗前比较均显著下降（*P*<0.05）；同时，与对照组相比，达格列净组 NT-proBNP 及血浆 miR-423-5p 的表达水平下降更为显著，两组比较有显著差异（*P*<0.05）。治疗 4 周后，达格列净组及对照组 LVEF、SV、LVFS 较治疗前有所增高，LVEDD 较治疗前有所下降（*P*<0.05）；但对照组与达格列净组相比，差异无统计学意义（*P*>0.05）。见表 3。

表 3 各组治疗 4 周后心功能指标、miR-423-5p 水平的比较

Table 3 Expressi on levels of the index of cardiac function and miR-423-5p after After 4 weeks of treatment

| 项目 | NT-proBNP（$mmol\cdot L^{-1}$） | miR-423-5p |
|---|---|---|

| 项目 | 治疗前 | 治疗后 | Z 值 | P值 | 治疗前 | 治疗后 | t配对值 | P值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 达格列净组 | 5430.00(3429.50,7336.00) | 1822.00(900.60,2314.00) | 4.372 | ＜0.05 | 0.83±0.22 | 0.36±0.17 | 8.068 | ＜0.05 |
| 对照组 | 5562.00(4077.00,6403.50) | 2347.00(1999.50,4520.50) | 4.372 | ＜0.05 | 0.81±0.27 | 0.48±0.20 | 4.481 | ＜0.05 |
| t 值/Z 值 | 0.165 | 2.755 | | | 0.370 | 2.248 | | |
| P值 | ＞0.05 | ＜0.05 | | | ＞0.05 | ＜0.05 | | |
| 项目 | LVEF（%） | | | | LVEDD（mm） | | | |
| | 治疗前 | 治疗后 | t配对值 | P值 | 治疗前 | 治疗后 | t配对值 | P值 |
| 达格列净组 | 32.28±4.32 | 36.16±3.01 | 11.001 | ＜0.05 | 59.96±5.47 | 56.76±4.56 | 9.648 | ＜0.05 |
| 对照组 | 33.44±3.65 | 35.24±2.65 | 4.992 | ＜0.05 | 58.76±4.94 | 57.80±4.58 | 6.080 | ＜0.05 |
| t 值/Z 值 | 1.026 | 1.147 | | | 0.814 | 0.805 | | |
| P值 | ＞0.05 | ＞0.05 | | | ＞0.05 | ＞0.05 | | |
| 项目 | SV（ml） | | | | LVFS（%） | | | |
| | 治疗前 | 治疗后 | t配对值 | P值 | 治疗前 | 治疗后 | t配对值 | P值 |
| 达格列净组 | 52.72±3.16 | 55.16±2.43 | 7.462 | ＜0.05 | 18.32±1.70 | 20.00±1.41 | 6.393 | ＜0.05 |
| 对照组 | 53.60±3.43 | 54.44±2.60 | 2.370 | ＜0.05 | 19.00±1.44 | 19.44±1.16 | 3.381 | ＜0.05 |
| t 值/Z 值 | 0.944 | 1.012 | | | 1.524 | 1.532 | | |
| P值 | ＞0.05 | ＞0.05 | | | ＞0.05 | ＞0.05 | | |

## 2.4　各组治疗 6 月后心功能指标的比较

治疗 6 月后，对照组与达格列净组 LVEDD 水平与治疗前比较均显著下降，LVEF、SV、LVFS 水平与治疗前比较均显著提高（$P$＜0.05）；同时，与对照组相比，达格列净组 LVEDD 下降水平及 LVEF、SV、LVFS 增高水平更为显著，两组比较有显著差异（$P$＜0.05）。见表 4。

表 4　各组治疗 6 月后心功能指标的比较

Table 4　Expression levels of the index of cardiac function after 6 months of treatment

| 项目 | LVEF（%） | | | | LVEDD（mm） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | t配对值 | P值 | 治疗前 | 治疗后 | t配对值 | P值 |
| 达格列净组 | 32.28±4.32 | 43.44±3.18 | 10.457 | ＜0.05 | 59.96±5.47 | 51.08±3.82 | 11.89 | ＜0.05 |
| 对照组 | 33.44±3.65 | 38.68±3.77 | 5.169 | ＜0.05 | 58.76±4.94 | 54.92±4.29 | 12.208 | ＜0.05 |
| t 值 | 1.026 | 4.826 | | | 0.814 | 3.343 | | |
| P值 | ＞0.05 | ＜0.05 | | | ＞0.05 | ＜0.05 | | |
| 项目 | SV（ml） | | | | LVFS（%） | | | |
| | 治疗前 | 治疗后 | t配对值 | P值 | 治疗前 | 治疗后 | t配对值 | P值 |
| 达格列净组 | 52.72±3.16 | 59.84±2.70 | 9.035 | ＜0.05 | 18.32±1.70 | 23.04±2.65 | 7.268 | ＜0.05 |
| 对照组 | 53.60±3.43 | 56.48±3.31 | 2.836 | ＜0.05 | 19.00±1.44 | 20.52±1.39 | 3.682 | ＜0.05 |
| t 值 | 0.944 | 3.934 | | | 1.524 | 4.208 | | |
| P值 | ＞0.05 | ＜0.05 | | | ＞0.05 | ＜0.05 | | |

## 2.5　达格列净组治疗前与治疗 6 月后血压情况及肝肾功能指标的比较

达格列净组治疗 6 月后，患者收缩压、舒张压较治疗前有所下降（$P$＜0.05）；治疗 6 月后，ALT、AST、Cr 与治疗前相比无明显统计学差异（$P$＞0.05）。见表 5。

表 5　达格列净组治疗前与治疗 6 月后血压情况及肝肾功能指标的比较

Table 5　Expression levels of the index of liver and kidney function of dagagliflozin group before treatment and after 6 months of treatment

| 项目 | 收缩压（mmHg） | 舒张压（mmHg） | ALT（U·L$^{-1}$） | AST（U·L$^{-1}$） | Cr（umol·L$^{-1}$） |
|---|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 144.68±16.86 | 84.88±6.69 | 22.12±7.83 | 20.52±6.08 | 74.12±11.98 |
| 治疗后 | 142.08±13.71 | 83.08±4.31 | 20.44±5.55 | 20.00±4.51 | 71.32±11.18 |
| t配对值 | 2.446 | 2.589 | 1.707 | 0.509 | 1.595 |
| P值 | ＜0.05 | ＜0.05 | ＞0.05 | ＞0.05 | ＞0.05 |

注：ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天门冬氨酸氨基转移酶；Cr：肌酐

2.6 miR-423-5p 表达与 NT-proBNP 水平的相关性分析

根据 Spearman 相关性分析，血浆 miR-423-5p 表达与 NT-proBNP 水平之间呈显著正相关性。（r=0.609，$P<0.05$）。见图 1。

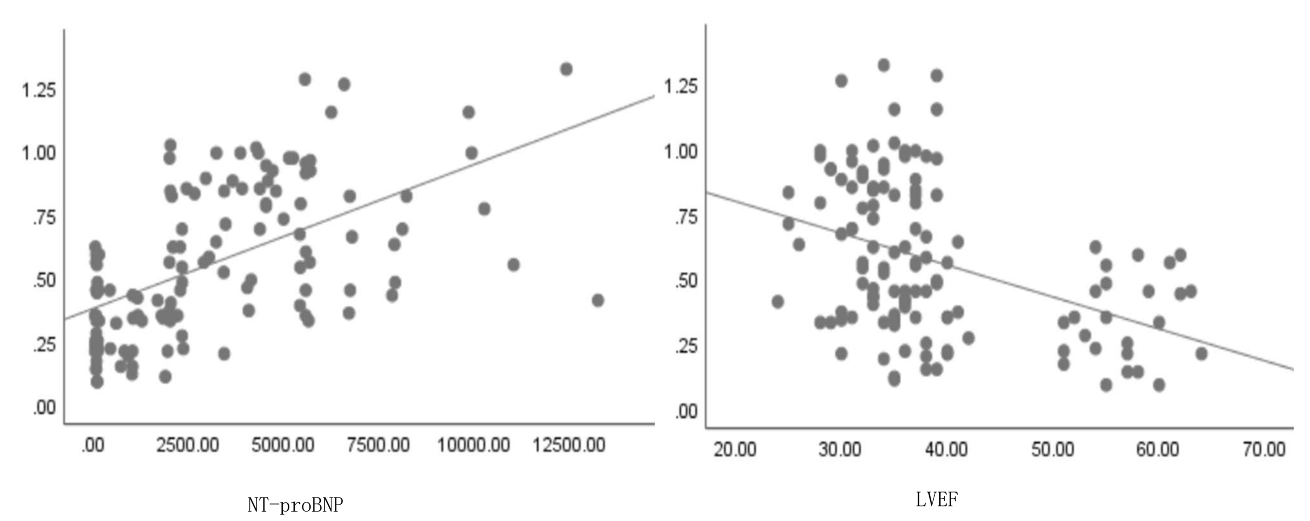



图 1 miR-423-5p 与 NT-proBNP 的相关性

Figure 1 Correlation between miR-423-5p and NT-proBNP

图 2 miR-423-5p 与 LVEF 的相关性

Figure 2 Correlation between miR-423-5p and LVEF

2.7 miR-423-5p 表达与 LVEF 水平的相关性分析

根据 Pesrson 相关性分析，血浆 miR-423-5p 表达与 LVEF 水平之间呈显著负相关性。（r=-0.406，$P<0.05$）。见图 2。

## 3 讨论

心衰的发病机制十分复杂。初期，交感神经兴奋性增强、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin angiotensin aldosterone system,RAAS）激活等发挥代偿作用以维持正常的心脏输出；但随着病情进展，代偿作用有限，逐渐出现心肌细胞损伤、心肌纤维化、心室重构等不可逆转的心脏结构变化[错误!未找到引用源。]。随着社会进步发展，糖尿病（diabetes mellitus,DM）患者人群数量不断庞大，临床上 DM 与 HF 多合并发生，且二者相互促进并彼此增加另一种疾病的风险[2,3]。心力衰竭患者的患病率、再住院率及死亡率一直居高不下，为攻克这一负担沉重的疾病，其治疗理念一直在不断的发展完善。从 20 世纪 50 年代到 80 年代，心力衰竭的常规治疗方案为“强心、利尿、扩血管”药物，这些治疗虽然已被证实能够有效缓解心衰的临床症状，但却不能阻止病情的进一步发展，也不能显著降低死亡率。从 20 世纪 80 年代末期以来，神经内分泌阻滞成为了新的治疗理念，“金三角”格局形成。2014 年 PARADIGM-HF 研究的发布使心衰治疗取得重要进展，ARNI 可替代 ACEI 成为“金三角”新成员。2019 年 DAPA-HF 研究重磅发布，国内外心衰指南相继更新，达格列净被正式列入心衰标准治疗，推动心衰金标准由“金三角”转向“新四联”。

DAPA-HF 研究入选伴或不伴 2 型糖尿病的 HFrEF 患者 4744 名，以 HF 加重或心血管死亡作为主要终点事件,经过 18.2 个月的随访观察，得出结论达格列净可减少心衰患者死亡及事件风险达 26%[错误!未找到引用源。]。相关研究表明，达格列净具有利尿、降糖降压、促进酮体生成、增加血红蛋白水平等作用，但其改善心衰预后的具体机制尚不明确[错误!未找到引用源。]。刘海浪等关于达格列净对结扎左前降支血管大鼠制作的 HF 模型 miRNA 表达谱影响的研究发现达格列净影响 HF 大鼠心脏中 miRNA 的表达，明显下调 miR-671 表达水平，而且其低表达时可改善心功能[错误!未找到引用源。]。所以达格列净是否通过影响微小 RNA 的表达来发挥其改善心功能的作用有待进一步研究。

微小 RNA（miRNAs ）是一类长约 20-24 个核苷酸的非编码 RNA，在人体生长、发育的各个阶段均发挥着重要作用。miRNAs 不仅可在疾病的某些特定阶段特异性表达,还可通过调控基因表达,在心肌细胞损伤、凋亡、纤维化及血管生成等心衰的病理进程中发挥重要作用[11,12]。近年国外研究表明,miR-423-5p 在心衰患者中的表达水平升高,并且随着心衰的发展而出现变化，与 LVEF 及 NT-proBNP 水平有一定的相关性[15,16,21]。我们既往研究也表明，心衰患者血浆 miR-423-5p 表达水平上调，并且 ROC 曲线显示其诊断 CHF 具有良好的特异性和敏感性[错误!未找到引用源。]。但达格列净对 miR-423-5p 表达的调控作用及其与心功能改善的关系目前尚未见报道。

故本研究纳入 2 型糖尿病合并慢性心衰患者，研究达格列净对其血浆 miR-423-5p 表达的影响及与心功能之间

的相关性，进一步明确达格列净改善心功能的作用机制。本研究中达格列净组与对照组在个人史、既往疾病史及血压水平、体质指数、血脂、肌酐、NYHA 心功能分级、合并应用利尿剂、β受体阻滞剂、RAAS 抑制剂、硝酸酯类药物、ARNI、抗血小板药物、曲美他嗪等比较，无明显统计学意义（$P>0.05$），基线一般资料匹配，排除相关临床干预因素对研究结果的影响。治疗前达格列净组与对照组间比较，FBG、HbA1c、LVEF、LVEDD、SV、LVFS、NT-proBNP 及血浆 miR-423-5p 的表达水平无明显差异，排除基线水平差异可能对结果产生的影响。糖尿病合并慢性心衰患者在常规治疗药物基础上加用达格列净治疗 4 周后，对照组与达格列净组 NT-proBNP 及血浆 miR-423-5p 的表达水平与治疗前比较均显著下降（$P<0.05$）；同时，与对照组相比，达格列净组 NT-proBNP 及血浆 miR-423-5p 的表达水平下降更为显著，两组比较有显著差异（$P<0.05$）；且血浆 miR-423-5p 表达与 NT-proBNP 水平之间呈显著正相关性。治疗 4 周后，达格列净组及对照组 LVEF、SV、LVFS 较治疗前有所增高，LVEDD 较治疗前有所下降（$P<0.05$）；且血浆 miR-423-5p 表达与 LVEF 水平之间呈显著负相关性。但达格列净组与对照组相比无显著差异。治疗 6 月后，左室收缩功能较前持续改善，对照组与达格列净组 LVEDD 水平与治疗前比较均显著下降，LVEF、SV、LVFS 水平与治疗前比较均显著增高（$P<0.05$）；同时，与对照组相比，达格列净组 LVEDD 下降水平及 LVEF、SV、LVFS 增高水平更为显著，两组比较有显著差异（$P<0.05$）。本研究结果进一步明确了血浆 miR-423-5p 的表达水平对心力衰竭诊断的意义，并证明达格列净可改善 T2DM 并发慢性心衰患者的心功能，其作用机制可能与调控血浆 miR-423-5p 表达水平有关，为达格列净改善心功能、治疗心力衰竭作用机制的研究提供了新的方向。

周咏梅[22]等关于 miR-423-5p 调节 PI3K/AKT 通路在大鼠心力衰竭进展中的作用探究表明 PI3K/AKT 通路可能在 miR-423-5p 参与的心力衰竭发生发展进程中发挥着关键性作用。下一步可针对此作用通路行进一步机制研究。本研究观察病例数较少，有待继续扩大病例数量增强文章结论说服力。下一步可继续扩大研究病例数量并针对 miR-423-5p 的下游靶标和其他相关 miRNA 进行临床试验及基础研究，在分子水平上明确达格列净改善 HF 患者预后的作用机制，以期有助于心衰的诊断及治疗。



参考文献

[1]葛均波，徐永健，王辰等.内科学[M].第 9 版.北京：人民卫生出版社，2018：978-7-117-26541-6.

[2]SEFEROVIC PM, PETRIE MC, FILIPPATOS GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2018,20(5):853-872. DOI: 10.1002/ejhf.1170.

[3]DUNLAY SM, GIVERTZ MM, AGUILAR D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update[J]. Circulation, 2019,140(7):e294-e324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691.

[4]方理刚.慢性心力衰竭治疗的新时代[J].中国心血管杂志，2021,26(1):1-4.DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2021.01.001.FANG L G，New era of chronic heart failure therapy[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2021, 26(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2021.01.001.

[5]KapilaV,TopfJ. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor-Associated Euglycemic Diabetic Ketoacidosis After Bariatric Surgery:A Case and Literature Review[J]. Cureus, 2021, 13(8): e17093. DOI: 10.7759/cureus.17093.

[6]López-de-AndrésA, de Miguel-DíezJ, Muñoz-RivasN, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus in the utilization and in-hospital outcomes of surgical mitral valve replacement in Spain (2001-2015)[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 60. DOI: 10.1186/s12933-019-0866-5.

[7]MCDONAGH T,METRA M,ADAMO M,et al.2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J].EUR HEART J.2021;42(36):3599-3726.

[8]Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS,et al.Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF[J].Europeanheartjournal.2021;42(36):3727-3738.

[9]Lin YW, Chen CY, Shih JY, et al. Dapagliflozin Improves Cardiac Hemodynamics and Mitigates ArrhythmogenesisinMitralRegurgitation-InducedMyocardialDysfunction[J].Journal of the American Heart Association vol.2021;10(7):e019274.

[10]王慧, 朱立勤, 彭德明. SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭疗效及安全性的 Meta 评价[J].国际生物医学工程杂志,2021,44(2):124-132.WANG H,ZHU L Q,PENG D M.Meta evaluation of efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure[J].International journal of biomedical

engineering,2021,44(2):124-132.
[11]TOPKARA VK,MANN DL.Role of mocroRNAs in cardiac remodeling and heart failure[J].CARDIOVASC DRUG THER,2011,25(2):171-182.
[12]THUM T，GALUPPO P，WOLF C，et al.MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure [J] .CIRCULATION.2007，116( 3) : 258-267.
[13]谈红,李艳敏,张红明等.慢性充血性心力衰竭患者血浆 miR-423-5p 和 miR-210-3p 的表达变化[J].临床心血管病杂志,2014,30(12):1081-1085.TAN H,LI Y M,ZHANG H M，et al.The expression changes of plasma miR-423-5p and miR-210-3p in patients with chronic heart failure[J].Journal of Clinical Cardiology,2014,30(12):1081-1085.
[14]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].国际内分泌代谢杂志,2021,41(05):482-548.
[15]TIJSEN AJ, CREEMERS EE, MOERLAND PD, et al. MiR-423-5p as a circulating biomarker for heart failure[J]. CIRC RES, 2010, 106:1035 - 1039.
[16]FAN KL,ZHANG HF,SHEN J,et al.Circulating microRNAs levels in Chinese heart failure patients caused by dilated cardiomyopathy[J].INDIAN HEART J,2013,65(1):12-16.
[17]李艳敏,张红明,谈红等.慢性充血性心力衰竭患者血浆 miR-423-5p 的表达及意义[J].国际心血管病杂志，2014,41(03):189-191.LI Y M,ZHANG H M,TAN H,et al.Clinical significance of plasma miR-423-5p expression in patients with chronic heart failure[J].International Journal of Cardiovascular Disease,2014,41(03):189-191.
[18]PACKER M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT-2 inhibitors on heart failure events in the context of other large scale trials nearing completion [J]. CARDIOVASC DIABETOL.2019,18(1):129-132.
[19]刘德平.钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心力衰竭中的作用[J].中国心血管杂志,2020,25(01):1-3.LIU D P.Role of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure[J].Chinese Journal of Cardiovascular Medicine,2020,25(01):1-3.
[20]刘海浪,张立,胡婷婷等.达格列净保护缺血性心力衰竭大鼠心脏的微小RNA表达谱系研究[J].中国心血管杂志，2021,26(5):477-482.LIU H L,ZHANG L,HU T T,et al.Study on the micro RNA expression profile in rats with ischemic heart failure treated by dapagliflozin[J].Chinese Journal of Cardiovascular Medicine,2021,26(5):477-482.
[21]姜蕴珊,谈红,李晓燕等.培哚普利对慢性心力衰竭患者血浆miR-423-5p的调控及对心功能的影响[J].山东大学学报(医学版),2016,54(08):55-59.JIANG Y S,TAN H,LI X Y,et al.Effects of perindopril on the expression of plasma miR-423-5p and cardiac function in patients with heart failure[J].Journal of Shandong University(Health Sciences),2016,54(08):55-59.
[22]周咏梅,舒燕,唐艺加等.microRNA-423-5p 调节 PI3K/AKT 通路在大鼠心力衰竭进展中的作用探究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(02):128-133.ZHOU Y M,SHU Y,TANG J Y,et al.Study of the effect and mechanism of microRNA-423-5p in heart failure through regulation of the PI3K/AKT signaling pathway[J].Journal of Clinical and Experimental Medicine,2019,18(02):128-133.

数据可用性说明:
支撑本研究的科学数据已在中国科学院数据银行 ScienceDB 公开发布
数据集 CSTR　31253.11.sciencedb.j00150.00037
数据集 DOI　10.57760/sciencedb.j00150.00037
数据集私有访问链接　https://www.scidb.cn/s/6ZFvMr
匿名私有链接　https://www.scidb.cn/anonymous/NlpGdk1y